

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

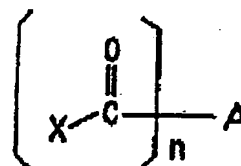
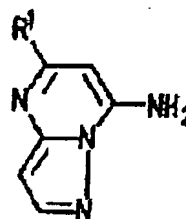
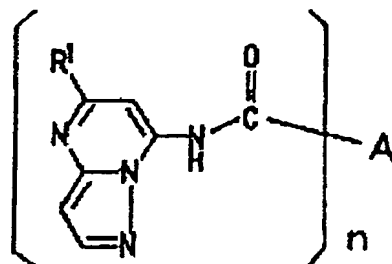
PUBLICATION NUMBER : 11292879
 PUBLICATION DATE : 26-10-99
 APPLICATION DATE : 08-04-98
 APPLICATION NUMBER : 10095945

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
 INC;

INVENTOR : SHIBUYA NAOMASA;

INT.CL. : C07D487/04 // A61K 31/505 A61K
 31/505 A61K 31/505 A61K 31/505

TITLE : CARBOXAMIDE DERIVATIVE



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having an analgesic action, an inhibiting action against a synthesized enzyme of nitrogen monoxide and is useful for relaxation of postoperative pain, hemicrania, gout, etc., and curing or preventing of ichorrhemia, endotoxin shock, chronic rheumatism, etc.

SOLUTION: This carboxamide derivative is a compound expressed by formula I {R¹ is a lower alkyl; (n) is 2 or 3; A is a single bond or the like when (n) is 2 and a benzene ring or the like when (n) is 3}, preferably, N,N'-bis{5-(n)-butylpyrazoro[1,5-(a)]pyrimidin-7-yl}-1,4-benzene dicarboxamide or the like. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II (e.g. 7-amino-5-(n)-butylpyrazoro[1,5-(a)]pyrimidine) with a compound of formula III (X is a halogen) (e.g. terephthaloyl chloride) in a solvent such as dichloromethane in the presence of a deoxidizer such as pyridine, preferably at from a room temperature to a refluxing temperature for about 0.5-20 hrs.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-292879

(43) 公開日 平成11年(1999)10月26日

(51) Int.Cl.⁸
C 0 7 D 487/04
// A 6 1 K 31/505

識別記号
1 4 2
AAH
ABG
ADZ
AED

F I
C 0 7 D 487/04
A 6 1 K 31/505
1 4 2
AAH
ABG
ADZ
AED

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-95945

(22) 出願日 平成10年(1998) 4 月 8 日

(71) 出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72) 発明者 小路 恭生

徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜183番地の
9

(72) 発明者 岡村 隆志

徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地
エディタウン五枚浜D-10

(72) 発明者 渡谷 直広

徳島県鳴門市鳴門町三ツ石字江尻山146

(74) 代理人 弁理士 深井 敏和

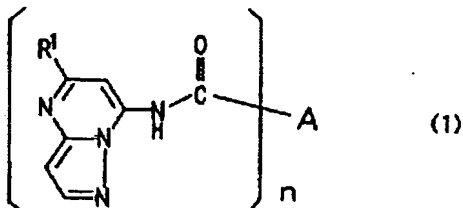
(54) 【発明の名称】 カルボキサミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】 鎮痛作用、一酸化窒素合成酵素阻害作用等を
有する新規化合物を提供する。

【解決手段】 一般式(1) :

【化1】

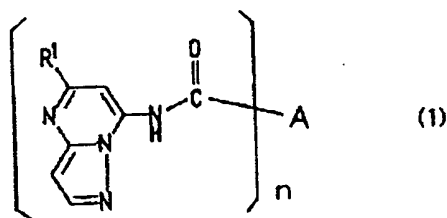


(式中、R¹ は低級アルキル基を示し、nは2または3
を示し、Aは、nが2のとき、単結合、低級アルキレン
基、ベンゼン環またはナフタレン環を示し、nが3の
とき、ベンゼン環またはナフタレン環を示す。) で表され
るカルボキサミド誘導体である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)：

【化1】



(式中、 R^1 は低級アルキル基を示し、 n は2または3を示し、 A は、 n が2のとき、単結合、低級アルキレン基、ベンゼン環またはナフタレン環を示し、 n が3のとき、ベンゼン環またはナフタレン環を示す。) で表されるカルボキサミド誘導体。

【請求項2】 A は、 n が2のとき、単結合、低級アルキレン基、ベンゼン環またはナフタレン環であり、 n が3のとき、ベンゼン環である請求項1記載のカルボキサミド誘導体。

【請求項3】 R^1 が n -ブチル基である請求項2記載のカルボキサミド誘導体。

【請求項4】 n が2である請求項3記載のカルボキサミド誘導体。

【請求項5】 A が低級アルキレン基またはベンゼン環である請求項4記載のカルボキサミド誘導体。

【請求項6】 N, N' -ビス(5- n -ブチルピラゾロ[1, 5- a]ピリミジン-7-イル)-1, 4-ベンゼンジカルボキサミドまたは N, N' -ビス(5- n -ブチルピラゾロ[1, 5- a]ピリミジン-7-イル)ヘキサンジアミドである請求項5記載のカルボキサミド誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、鎮痛作用、一酸化窒素合成酵素阻害作用等を有する新規なカルボキサミド誘導体に関する。

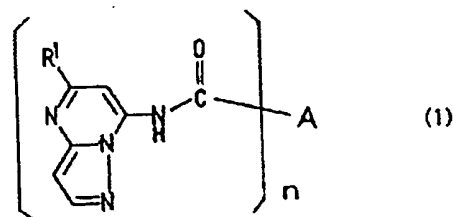
【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】本発明は鎮痛作用、一酸化窒素合成酵素阻害作用等を有する、文献未記載の新規化合物を提供することを目的とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(1)：

【化2】



(式中、 R^1 は低級アルキル基を示し、 n は2または3を示し、 A は、 n が2のとき、単結合、低級アルキレン基、ベンゼン環またはナフタレン環を示し、 n が3のとき、ベンゼン環またはナフタレン環を示す。) で表される新規なカルボキサミド誘導体を提供するものである。前記 A は、 n が2のとき、単結合、低級アルキレン基、ベンゼン環またはナフタレン環であり、 n が3のとき、ベンゼン環であるのが好ましい。その際、 R^1 は n -ブチル基であるのがよい。

【0004】 n が2のとき、 A は低級アルキレン基またはベンゼン環であるのがより好ましい。具体例としては、 N, N' -ビス(5- n -ブチルピラゾロ[1, 5- a]ピリミジン-7-イル)-1, 4-ベンゼンジカルボキサミドおよび N, N' -ビス(5- n -ブチルピラゾロ[1, 5- a]ピリミジン-7-イル)ヘキサンジアミドが挙げられる。かかる本発明化合物(1)は、鎮痛作用、一酸化窒素合成酵素阻害作用等を有する。従って、本発明化合物(1)は鎮痛剤として、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性疼痛、神経因請求項疼痛、癌性疼痛等の緩和に有効であり、しかも従来の鎮痛剤にみられるような副作用を示さないという特徴がある。

【0005】また、本発明化合物(1)は、誘導型一酸化窒素合成酵素を選択的に阻害する作用を有しているところから、該酵素の阻害剤として、例えば敗血症、エンドトキシンショック、慢性関節リウマチ等の治療および予防に有効である。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明において、前記低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖状の低級アルキル基が挙げられる。低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、エチリデン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数が1~6の直鎖または分枝鎖状の低級アルキレン基が挙げられる。なお、本発明化合物(1)において、 n が2で、 A が単結合であるときとは、2つのカルボキサミド残基(-HNC(=O)-)中のカルボニル基が直接結合する場合をいう。

【0007】本発明のカルボキサミド誘導体(1)の具体例を表1、2に示す。各表において、Meはメチル基、Etはエチル基、 n -Prは n -プロピル基、 n -Buは n -ブチル基、 n -Peは n -ペンチル基、 n -Hx

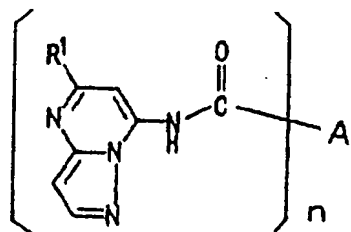
はn-ヘキシル基であることを示している。

【0008】

















【表1】

【0009】

【表2】

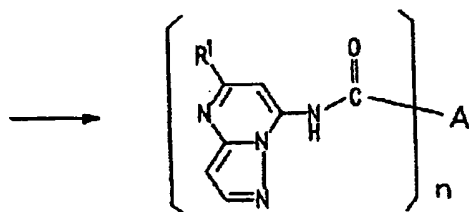
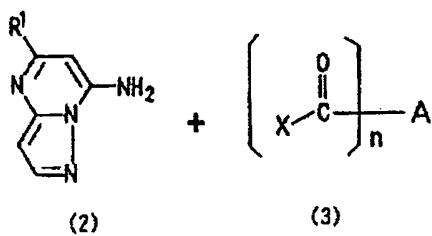


| R¹ | n | A | R¹ | n | A |
|------|---|----------|------|---|--|
| Me | 2 | | Et | 2 | |
| Me | 2 | 単結合 | Et | 2 | 単結合 |
| Me | 2 | -(CH₂)₄- | Et | 2 | -(CH₂)₄- |
| Me | 2 | | Et | 2 | |
| Me | 2 | | Et | 2 | |
| Me | 3 | | Et | 3 | |
| n-Hx | 2 | | n-Bu | 2 | -CH₂- |
| n-Hx | 2 | 単結合 | n-Bu | 2 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ |
| n-Hx | 2 | -(CH₂)₄- | n-Bu | 2 | -(CH₂)₆- |
| n-Hx | 2 | | n-Bu | 2 | |
| n-Hx | 2 | | n-Bu | 2 | |
| n-Hx | 3 | | n-Bu | 3 | |

| R^1 | n | A | R^1 | n | A |
|-------|-----|---|-------|-----|--|
| n-Pr | 2 |  | n-Pr | 2 |  |
| n-Pr | 2 | 単結合 | n-Pr | 2 | 単結合 |
| n-Pr | 2 | $-(CH_2)_4-$ | n-Pr | 2 | $-(CH_2)_4-$ |
| n-Pr | 2 |  | n-Pr | 2 |  |
| n-Pr | 2 |  | n-Pr | 2 |  |
| n-Pr | 3 |  | n-Pr | 3 |  |
| n-Bu | 2 | $-(CH_2)_2-$ | n-Bu | 2 | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH- \end{array}$ |
| n-Bu | 2 | $-(CH_2)_3-$ | n-Bu | 2 | $-(CH_2)_3-$ |
| n-Bu | 2 |  | n-Bu | 2 |  |
| n-Bu | 2 |  | n-Bu | 2 |  |
| n-Bu | 2 |  | n-Bu | 3 |  |
| n-Bu | 3 |  | n-Bu | 3 |  |

【0010】本発明の化合物(1)は、以下のような反応工程式に従って製造することができる。

【化3】



(1)

(式中、 R^1 、 n およびAは前記と同じであり、Xはハ

ロゲン原子を示す。)

【0011】すなわち、本発明化合物(1)は、化合物(2)を酸ハロゲン化物(3)と反応させて製造することができる。この反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行うのが好ましい。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族系または脂肪族系炭化水素類；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等の鎖状または環状エーテル類；アセトン、エチルメチルケトン、アセトフェノン等のケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。

【0012】また、前記脱酸剤としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水素化物等が挙げられる。上記反応における化合物(2)に対する酸ハロゲン化物(3)および脱酸剤の使用量は、特に限定されないが、通常、化合物(2)に対して、酸ハロゲン化物(3)は1～やや過剰当量程度であるのがよく、脱酸剤は1～過剰当量であるのがよい。反応は室温ないし還流温度の範囲内の温度条件で約0.5～20時間程度行うのがよい。

【0013】上記反応によって得られた目的化合物は、通常、分離手段により容易に単離精製することができる。このような分離手段としては、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等が挙げられる。本発明化合物(1)は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、これらの塩も本発明に包含される。上記酸付加塩を形成する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。酸付加塩の形成は、常法に従って行うことができる。

【0014】また、本発明化合物は、これを常法に従って、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、さらに銅塩等にすることができ、これらの塩も本発明に包含される。本発明化合物(1)は、これを適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤の形態として使用される。上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤、賦形剤等が挙げられ、これは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0015】本発明化合物(1)が使用される医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤）、軟膏等が挙げられる。

【0016】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製

剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が使用可能である。

【0017】さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包剤、腸溶被錠、フィルムコーティング錠剤あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばぶどう糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等が使用可能である。

【0018】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等が使用可能である。カプセル剤は常法に従って、通常、本発明化合物(1)を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0019】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製する場合、これらは殺菌されかつ血液と等張であるのが好ましい。注射剤の調製に際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が使用可能である。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ぶどう糖、グリセリン等を含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。さらに、上記医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることができる。

【0020】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形

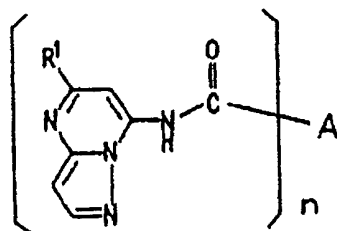
態に調製するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等が使用可能である。上記医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物(1)の量は、特に制限されず、広範囲より適宜選択されるが、通常、医薬製剤中に約1～70重量%程度含有させるのがよい。

【0021】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて適宜決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤は経口投与され、注射剤は単独でまたはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて適宜決定されるが、通常、本発明化合物(1)の1日当たりの投与量が体重1kg当たり約0.5～20mg、好ましくは1～10mg程度とするのがよい。また、上記医薬製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

【0022】

【実施例】以下に実施例および試験例をあげて、本発明化合物を詳細に説明する。

実施例1



[N, N'-ビス(5-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-1,4-ベンゼンジカルボキサミドの製造] テレフタル酸0.83gをクロロホルム5mLに溶解し、塩化チオニル1.43gおよびN, N-ジメチルホルムアミド0.22gを加え、室温で1時間、ついで80℃で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮して塩化テレフタロイルを得た。得られた塩化テレフタロイルをジクロロメタン10mLおよびピリジン10mLに溶解し、これに氷冷下7-アミノ-5-n-ブチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.90gを加え、0℃で1時間、ついで室温で15時間攪拌した。反応液を分液漏斗に移し、希塩酸、水酸化ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、さらにクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の結晶1.38gを得た。この化合物の構造および融点を表3に示す。

【0023】実施例2～6

適当な出発原料を用いて、上記実施例1と同様にして、表3に示す構造と融点を有する各化合物を製造した。表3において、n-Buはn-ブチル基を示している。

【0024】

【表3】

| 実施例No. | R ¹ | n | A | 融点(℃) / 再結晶溶媒 |
|--------|----------------|---|------------------------------------|--------------------------|
| 1 | n-Bu | 2 | | 234～236 クロロホルム-n-ヘキサン |
| 2 | n-Bu | 2 | 単結合 | 214～216 クロロホルム-n-ヘキサン |
| 3 | n-Bu | 2 | -(CH ₂) ₄ - | 195～197 クロロホルム-n-ヘキサン |
| 4 | n-Bu | 2 | | 142～144 クロロホルム-n-ヘキサン |
| 5 | n-Bu | 2 | | 258～260 クロロホルム-n-ヘキサン |
| 6 | n-Bu | 3 | | 266～268 クロロホルム-n-ヘキサン |

【0025】得られた各化合物のNMR測定結果を以下に示す。

・実施例1の化合物

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 0.99(6H, t, J=7.4),

1.4-1.5 (4H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 2.89 (4H, t, J=7.9), 6.62 (2H, d, J=2.5), 7.77 (2H, s), 8.06 (2H, d, J=2.5), 8.2-8.3 (4H, m), 10.14 (2H, brs)

・実施例2の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, t, J=7.4), 1.4-1.5 (4H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 2.89 (4H, t, J=7.7), 6.63 (2H, d, J=2.5), 7.63 (2H, s), 8.10 (2H, d, J=2.5), 11.04 (2H, brs)

【0026】・実施例3の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (6H, t, J=7.3), 1.3-1.5 (4H, m), 1.7-1.8 (4H, m), 1.9-2.0 (4H, m), 2.6-2.7 (4H, m), 2.81 (4H, t, J=7.8), 6.55 (2H, d, J=2.2), 7.60 (2H, s), 7.99 (2H, d, J=2.2), 9.26 (2H, brs)

・実施例4の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, t, J=7.4), 1.4-1.5 (4H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 2.89 (4H, t, J=7.9), 6.61 (2H, d, J=2.5), 7.79 (2H, s), 7.81 (1H, t, J=7.9), 8.06 (2H, d, J=2.5), 8.29 (2H, d, J=7.9), 8.73 (1H, s), 10.16 (2H, brs)

【0027】・実施例5の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, t, J=7.3), 1.4-1.6 (4H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 2.90 (4H, t, J=7.9), 6.62 (2H, d, J=2.5), 7.81 (2H, s), 8.09 (2H, d, J=2.5), 8.1-8.3 (4H, m), 8.61 (2H, s), 10.22 (2H, brs)

・実施例6の化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (9H, t, J=7.3), 1.4-1.5 (6H, m), 1.7-1.9 (6H, m), 2.89 (6H, t, J=7.8), 6.60 (3H, d, J=2.4), 7.77 (3H, s), 8.04 (3H, d, J=2.4), 8.94 (3H, s), 10.27 (3H, brs)

【0028】試験例1

〔カルボキサミド誘導体(1)の鎮痛活性試験〕6週齢S. D. 系雄性ラットの1群7匹を用い、まず各ラットの左後肢足趾の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置(ユニコム社製)を用いて、ランダー・セリット法(Randall, L.O. and Sellitto, J.J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957))に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。上記前値の測定1時間後に、実験群には供試化合物の5%アラビアゴム懸濁液を、対照群には供試化合物を含まない5%アラビアゴム懸濁液を、それぞれ10mL/kg体重の割合(有効成分投与量: 1mg/kg体重)となるように経口投与し、さらにその1時間後にサブスタンスP(シグマ社製)の生理食塩水溶液(25ng/0.1mL)を、各ラットの左後肢足趾皮下に注射した。

【0029】次に、サブスタンスP注射の所定時間後に、各群ラットの左後肢足趾の疼痛閾値を前記と同様にして測定し、これを「後値」とした。各群の後値と前値とから、疼痛閾値回復率(%)を、次式に従って算出した。

【数1】

$$\text{疼痛閾値回復率 (\%)} = \frac{(\text{実験群後値}) - (\text{対照群後値})}{(\text{対照群前値}) - (\text{対照群後値})} \times 100$$

【0030】その結果(最大の回復率)を下表に示す。

【表4】

| 実施例 No. | 回復率 (%) | 後値測定時 (分後) |
|------------|------------|---------------|
| 1 | 72.8 | 60 |
| 2 | 21.5 | 60 |
| 3 | 71.5 | 60 |
| 4 | 27.2 | 60 |
| 5 | 23.4 | 60 |

【0031】

【発明の効果】本発明のカルボキサミド誘導体は、鎮痛作用および一酸化窒素合成酵素阻害作用を有するという効果がある。

THIS PAGE BLANK (USPTO)